

# Тиазидоподобные диуретики: расширенные показания к применению у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском

М.Н.Мамедов<sup>1</sup>, Р.Г.Дидигова<sup>2</sup>, К.К.Бадейникова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва;

<sup>2</sup>Ингушский государственный университет

Известно, что диуретики в зависимости от точки приложения в почечных канальцах и механизма действия делятся на шесть групп: тиазиды, тиазидоподобные, петлевые, калийсберегающие, осмотические и ингибиторы карбоангидразы. Тиазидоподобные диуретики относятся к молодому поколению мочегонных препаратов. Они применяются в малых дозах и в отличие от тиазидов гораздо меньше влияют на реабсорбцию натрия хлорида, соответственно обладают минимальным калийвыводящим свойством. Эти обстоятельства позволяют рассуждать об отсутствии у тиазидоподобных диуретиков отрицательного метаболического и диабетогенного эффекта.

Благодаря сосудорасширяющему эффекту эти препараты широко применяются в качестве антигипертензивного препарата в виде монотерапии и в сочетании с другими гипотензивными препаратами. Антигипертензивные эффекты монотерапии индапамидом достаточно хорошо изучены как зарубежными учеными, так и российскими исследователями. В частности, в многоцентровом исследовании АРГУС-2 была изучена эффективность индапамида у больных изолированной систолической артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), хронической нефропатией и метаболическим синдромом (n=1438). Препарат в качестве монотерапии был назначен 13,7% пациентам, как замена неэффективной – 6,8%, как дополнение к недостаточно эффективной монотерапии – 31,9% и как дополнение к недостаточно эффективной комбинированной терапии – 47,6%. Через 3 мес лечения целевые уровни АД достигнуты у 84,5% пациентов.

В одном из первых российских исследований, посвященном эффективности индапамида, изучалось изменение не только офисного артериального давления (АД), но и суточного профиля АД. В исследование под руководством профессора Ю.А.Карпова были включены 19 пациентов в среднем возрасте 49±3,7 года с мягкой АГ. Индап с высокой степенью достоверности снижал систолическое АД (САД), измеренное во время посещения врача, через 2 месяца лечения в среднем на 22 мм рт. ст., через 3 мес – в среднем на 28,8 мм рт. ст.; диастолическое АД (ДАД) снижалось через 2 мес в среднем на 13,1 мм рт. ст., через 3 мес – в среднем на 13,8 мм рт. ст. по сравнению с исходным. По данным суточного мониторирования АД (СМАД), через 3 мес лечения индапамидом было получено достоверное снижение среднего САД (дневного – на 17 мм рт. ст., ночного – на 15 мм рт. ст.) и среднего ДАД (дневного – на 10 мм рт. ст., ночного – на 8 мм рт. ст.). Индекс нагрузки САД и ДАД достоверно снизился: в среднем на 39 и 27%, соответственно,

днем и на 48 и 27%, соответственно, ночью. Степень ночного снижения АД существенно не изменилась. После лечения индапамидом у всех больных варибельность АД, как систолического, так и диастолического, была нормальной. Частота сердечных сокращений существенно не изменялась и составила в среднем 68,4±9,02 в 1 мин до лечения и 65±8,02 в 1 мин после 3 мес лечения. Наряду с этим было показано, что на фоне терапии значимых колебаний уровня калия, глюкозы, общего холестерина (ХС) и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) не отмечалось.

Одним из важных эффектов индапамида является его органопротективное действие. Как действует антигипертензивная терапия с использованием тиазидоподобного диуретика – Индапа на состояние органов-мишеней? В клиническом исследовании с участием 32 пациентов с АГ 2-й степени оценивалась динамика параметров СМАД, эхокардиографии (ЭхоКГ) и уровня микроальбуминурии на фоне 6-месячной терапии Индапом в дозе 2,5 мг. В конце курса терапии у 69% пациентов достигнуты целевые уровни АД. По данным СМАД, среднесуточное САД у больных до начала терапии составило 184,25±2,6 мм рт. ст., ДАД – 96,25±3,7 мм рт. ст. Через 6 мес лечения средние уровни САД и ДАД достоверно снизились. На фоне приема Индапа наблюдалось снижение индекса времени по САД и ДАД на 48,6 и 32,2% соответственно, а также уменьшение варибельности САД и ДАД как в дневное, так и в ночное время. Лечение Индапом сопровождалось регрессом ремоделирования миокарда. Отмечается достоверное снижение массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) с 193,26±9,1 до 173,76±8,5 г и индекса массы миокарда ЛЖ с 125,8±6,6 до 109,9±4,1 г/м<sup>2</sup>, толщины задней стенки ЛЖ – на 16,1%, толщины межжелудочковой перегородки – на 10,4%, что свидетельствует о регрессе гипертрофии миокарда ЛЖ. У 40% больных на фоне лечения Индапом наблюдалось исчезновение микроальбуминурии, при этом препарат не оказал негативного влияния на углеводный, липидный и электролитный обмен.

Полученные результаты согласуются с данными исследования LIVE, в котором индапамид сравнивался с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента эналаприлом. На фоне антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и гипертрофией ЛЖ уровень АД снизился одинаково (25/13 мм рт. ст.), при этом индапамид снизил индекс массы миокарда ЛЖ в 4,4 раза больше, чем у больных, принимающих эналаприл.

В серии клинических исследований было продемонстрировано, что в большинстве случаев высокий сердечно-со-



## Режим дозирования



### Индап

Препарат назначают в дозе 2,5 мг 1 раз в сутки утром. Капсулу следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой.

*Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственного средства. Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.*

судистый риск обусловлен не только выраженностью АГ, но и наличием метаболических нарушений. Под термином «метаболические нарушения» подразумеваются нарушения жирового, углеводного и липидного обменов.

Одним из трех требований к антигипертензивным препаратам, применяемым у больных с высоким коронарным риском и метаболическими нарушениями, является метаболическая нейтральность. В начале 1990-х годов на основании анализа крупномасштабных исследований было выдвинуто предположение о том, что метаболические эффекты антигипертензивных препаратов могут оказать влияние на эффективность терапии в плане предупреждения сердечно-сосудистых осложнений. В частности, было показано, что при длительном применении б-блокаторов и диуретиков реальное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений оказалось ниже ожидаемого, что отчасти обусловлено отрицательным метаболическим эффектом этих препаратов. По мнению ведущего американского ученого N.Karlan, положительный гипотензивный эффект препарата не должен конкурировать с проатерогенным и продиабетическим действием, поскольку возрастает риск развития СД и эффективность терапии в плане предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений может снижаться.

С этой точки зрения изучение метаболических эффектов тиазидоподобных диуретиков представляет весьма интересным. По данным М.Е.Стаценко и соавт., у пациентов с АГ пожилого и старческого возраста (n=40) Индап в суточной дозе 2,5 мг на протяжении 12 мес не оказал негативное действие на метаболические параметры. В частности, в рамках исследования изучалась динамика уровня общего ХС ( $5,9 \pm 0,2$  ммоль/л до и  $6,1 \pm 0,4$  ммоль/л после лечения), ХС липопротеидов высокой плотности – ЛПВП ( $1,2 \pm 0,1$  ммоль/л до и  $1,3 \pm 0,3$  ммоль/л после лечения), триглицеридов ( $1,6 \pm 0,1$  ммоль/л до и  $1,6 \pm 0,2$  ммоль/л после лечения), глюкозы ( $5,0 \pm 0,1$  ммоль/л до и  $5,1 \pm 0,3$  ммоль/л после лечения), мочевого кислоты ( $351,0 \pm 15,5$  мкмоль/л до и  $397,5 \pm 21,4$  мкмоль/л после лечения), концентрации калия в крови ( $4,6 \pm 0,1$  ммоль/л до и  $4,2 \pm 0,1$  ммоль/л после лечения). Таким образом, на фоне длительной терапии с применением Индапа показатели липидного, углеводного и пуринового обменов, а также калия не подверглись статистически значимым изменениям.

В реальной практике для максимального снижения суммарного сердечно-сосудистого риска вряд ли можно ограничиваться применением только антигипертензивного препарата. Слабоположительный или нейтральный метаболический эффект не решает проблемы нормализации другого мощного фактора атеросклероза – дислипидемии. С этой точки зрения представляет интерес изучение метаболических эффектов индапамида в сочетании с липидснижающими препаратами. В отделе метаболических нарушений ГНИЦ ПМ была изучена эффективность трех вариантов сочетанной антигипертензивной и липидснижающей

терапии у больных с метаболическим синдромом и нарушением толерантности к глюкозе: 1-я группа – периндоприл 4 мг + аторвастатин 10 мг; 2-я – амлодипин 10 мг + симвастатин 10 мг; 3-я – индапамид 2,5 мг + симвастатин 10 мг. Исходно пациенты имели мягкую АГ, в результате 8-недельной терапии в 1-й группе уровень САД/ДАД снизился в среднем на 11/8%, во 2-й – в среднем на 16/16%, а в 3-й – на 15/13%. Интересные результаты получены по липидному спектру. Так, уровень наиболее атерогенных частиц – ХС ЛПНП – на фоне сочетанной терапии снизился следующим образом: 1-я группа – на 44%; 2-я – на 29%; 3-я – на 33%. Также снизилась концентрация триглицеридов: 1-я группа – на 18%; 2-я – на 16%; 3-я – на 7%. При этом в группе больных, получивших периндоприл 4 мг + аторвастатин 10 мг, ХС ЛПВП практически не изменяется, в группе получавших амлодипин 10 мг + симвастатин 10 мг этот показатель нарастает на 18%, тогда как в группе получавших индапамид 2,5 мг и симвастатин 10 мг ХС ЛПВП увеличивается на 20%. Уровень глюкозы натощак и через 2 ч после теста толерантности к глюкозе во всех 3 группах практически не подвергся изменению. Аналогичные данные получены и по уровню иммунореактивного инсулина. Таким образом, при 8-недельной терапии сочетание индапамида с симвастатином оказало хороший антигипертензивный, липидснижающий эффект, при этом показатели углеводного обмена практически не изменились. В результате сочетанной терапии индапамида с симвастатином прогнозируемый риск развития осложнений ишемической болезни сердца снизился в среднем на 64%. Необходимо отметить, что полученные результаты вполне сопоставимы с сочетанием статинов с другими антигипертензивными препаратами.

По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, в последние 10-летия в мире наблюдается тенденция к глобальному «постарению» населения. Так, через 15 лет численность людей старше 60 лет превысит 1 млрд человек, что составит 15% всего населения планеты. Среди лиц старших возрастных групп резко увеличивается распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и в первую очередь АГ. У 30–70% населения в возрасте 65 лет и старше имеет место АГ.

Сложность лечения АГ у лиц старших возрастных групп определяется не только ее большой распространенностью, но и особенностью течения заболевания, полиморбидностью, частыми побочными эффектами гипотензивной терапии. В связи с этим эффективность и безопасность лечения АГ у пожилых определяется не только адекватным снижением АД, но также эффективной коррекцией сопутствующих модифицируемых факторов риска и протекторным действием антигипертензивных препаратов на органы-мишени. Как было указано, антигипертензивная терапия, в первую очередь тиазидные и тиазидоподобные диуретики у лиц пожилого и старческого возраста, предотвращает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и общую смертность.

Согласно данным российских исследователей Индап является эффективным и безопасным препаратом для длительной терапии больных АГ пожилого и старческого возраста. М.Е.Стаценко и соавт. в исследовании с участием 40 пациентов с АГ пожилого и старческого возраста изучали влияние Индапа в суточной дозе 2,5 мг (70% пациентов получали монотерапию) на параметры СМАД, ЭхоКГ, функционального состояния почек, биохимических показателей и на качество жизни. Через 12 мес терапии Индапом достигнута стойкая нормализация целевых значений АД. При этом отмечено снижение среднесуточного, средне-

дневного и средненочного АД, нагрузки давлением, уменьшение скорости утреннего подъема АД, отсутствие отрицательного влияния на вариабельность АД. Выявлены благоприятные изменения в суточном профиле АД. Показано, что терапия Индапом в течение 12 мес приводит к улучшению упругоэластических свойств магистральных сосудов, достоверно снижает массу миокарда ЛЖ, а также улучшает функциональное состояние почек. Более того, по результатам опросника MOS SF-36 отмечено положительное влияние проводимой терапии Индапом на уровень качества жизни у пациентов с АГ пожилого и старческого возраста. Прирост общего балла оценки составил 23% ( $p < 0,05$ ). Терапия Индапом улучшала оценочный балл по шкалам: ролевого физического, социального и эмоционального функционирования, общего здоровья, шкале боли и жизнелюбия, что является особенно важным для лиц пожилого и старческого возраста. На фоне 12-месячной терапии Индапом у больных АГ отмечался прирост суммарного оценочного балла состояния когнитивно-мнестических функций. Наиболее выраженная динамика наблюдалась со стороны шкал внимания и счета, а также отсроченного воспроизведения.

### **Заключение**

Таким образом, у больных АГ и сопутствующими нарушениями тиазидоподобные диуретики оказывают антигипертензивный, кардиопротективный и нефропротективный эффекты. Наряду с этим Индап не имеет негативное влияние на метаболические факторы риска, что делает его препаратом выбора для лечения пациентов с коморбидным состоянием. В сочетании липидснижающими препаратами индапамид показывает сопоставимый с другими антигипертензивными препаратами эффект на суммарный сердечно-сосудистый риск.

Еще одним из важных показаний к применению индапамида являются больные пожилого возраста. Терапия с применением индапамида не только улучшает суточный профиль АД, но и позитивно влияет на качество жизни пожилых пациентов.